# This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

### BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS .
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

### IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 401/12, 401/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 417/12, 401/12, 401/12 401/14, 401/12, 405/12, 417/12, 405/12, 265/26

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/27819

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

18. Mai 2000 (18.05.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/08478

**A2** 

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. November 1999 (09.11.99)

(30) Prioritätsdaten:

9824579.8 199 10 396.8 10. November 1998 (10.11.98) GB

3. März 1999 (03.03.99) DF

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGE-SELLSCHAFT [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUTH, Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN, Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47. D-14169 Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumatthöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegels-

bourg, F-68800 Thann (FR). WOOD, Jeanette, Mariorie [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse 4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH]; Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano [IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttenz (CH). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a, D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48. D-12203 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Birkenallee 12, D-13158 Berlin (DE).

(74) Anwalt: MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

- (54) Title: ANTRHRANILIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS
- (54) Bezeichnung: ANTHRANILSÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
- (57) Abstract

The invention relates to anthranilic acid amides and the use thereof as medicaments for the treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, in addition to intermediate products in the production of anthranilic acid amides.

### (57) Zusammenfassung

Es werden Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide beschrieben.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AL AM AT AU AZ BA BB BF BG BJ BR CCF CCG CCH CCI CCM CCU CCZ DE DK EE | Albanien Armenien Österreich Australien Ascrbaidschan Bosnien-Herzegowina Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Brasilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Côte d'Ivoire Kamerun China Kuba Tschechische Republik Deutschland Dänemark Estland | ES<br>FI<br>FR<br>GB<br>GC<br>GR<br>HU<br>IE<br>IS<br>IT<br>JP<br>KC<br>KP<br>KZ<br>LLI<br>LK<br>LR | Spanien Finnland Frankreich Gabun Vereinigtes Königreich Georgien Ghana Guinea Griechenland Ungarn Irland Israel Island Italien Japan Kenia Kirgisistan Demokratische Volksrepublik Korea Republik Korea Kasachstan St. Lucia Liechtenstein Sri Lanka Liberia | LS LT LU LV MC MD MG MK MN MR MN NE NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SG | Lesotho Litauen Luxemburg Lettland Monaco Republik Moldau Madagaskar Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien Mali Mongolei Mauretanien Malawi Mexiko Niger Niederlande Norwegen Neuseeland Polen Portugal Rumänien Russische Föderation Sudan Schweden Singapur | SI SK SN SZ TD TG TJ TM TR TT UA UG US VN YU ZW | Slowenien Slowakei Senegal Swasiland Tschad Togo Tadschikistan Turkmenistan Türkei Trinidad und Tobago Ukraine Uganda Vereinigte Staaten von Amerika Usbekistan Vietnam Jugoslawien Zimbabwe |
|---|---|---|---|---|---|---|--|
|---|---|---|---|---|---|---|--|

WO 00/27819 PCT/EP99/08478

## Anthranilsäureamide und deren V rwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Anthranilsäureamide und deren Verwendung als

Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente

Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Artheriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabiler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

25

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

5

Es sind bereits Phenyl-Anthranilamid-Derivate bekannt, die als Angiotensin Il-Antagonisten (EP 564 356) und als Entzündungshemmer und Anti-Ulcera-Verbindungen (U.S. 3,409,668) zur Anwendung kommen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

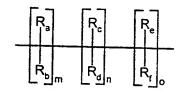
in der

A für die Gruppe =NR² steht,

W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR³ steht,

Z für die Gruppe =NR¹0 oder =N-, -N(R¹0)-(CH₂)<sub>q</sub>-,

verzweigtes oder unverzweigtes C₁-₅-Alkyl oder die Gruppe



20

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

5 bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 – 6 steht

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

 $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und / oder  $R_a$  und oder  $R_b$  mit  $R_c$  und oder  $R_d$  oder  $R_c$  mit  $R_e$  und oder  $R_f$  eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste  $R_a$ - $R_f$  eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  oder zu

R² schließen können,

15 X

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

р

für 1-4 steht,

 $R^1$ 

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls einoder mehrfach mit Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, ein-

oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-

Alkyl oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy substituiertes Aryl oder

Heteroaryl steht, mit Ausnahme der

Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

20

10

|    |   | die =NR² Gruppe in der Bedeutung von A                                    |
|----|---|---|
|    |   | gebunden ist,   |
|    | R <sup>2</sup>                                      | für Wasserstoff oder C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht oder mit               |
| 5  |   | $R_a$ - $R_f$ von Z oder zu $R_1$ eine Brücke mit bis zu                  |
|    |   | 3 Ringgliedern bildet,  |
|    | R³  | für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-                             |
|    |   | oder mehrfach mit Halogen, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -    |
|    |   | Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes                                       |
| 10 |   | monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder                                |
|    |   | Heteroaryl steht,   |
|    | R⁴ ,R⁵, R⁶ und Rⁿ                                   | unabhängig voneinander für Wasserstoff,                                   |
|    |   | Halogen oder unsubstituiertes oder  |
|    |   | gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit                                     |
| 15 |   | Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, |
|    |   | C <sub>1-e</sub> -Carboxyalkyl stehen,                                    |
|    |   | oder R⁵ und R⁶ gemeinsam die Gruppe                                       |
|    | •   | OCH <sub>2</sub>  |
|    |   | bilden,   |
| 20 | R <sup>8</sup> , R <sup>9</sup> und R <sup>10</sup> | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder                               |
|    |   | C <sub>1-8</sub> -Alkyl stehen,   |
|    |   | bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze,                                 |
|    |   | eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die                                     |
|    |   | persistente Angiogenese stoppen und damit                                 |
| 25 |   | das Wachstum und ein Ausbreiten von                                       |
|    |   | Tumoren verhindern.   |
|    |   |   |

Falls R² eine Brücke zu R¹ bildet, entstehen Heterocyclen, an die R¹ ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:

5

Stellen  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{14}$  Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

Bilden  $R_a$  -  $R_r$  eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

Bilden bis zu zwei der Reste R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R¹ aus, so ist Z zusammen mit R¹ ein benzo- oder hetarylkondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

Beispielsweise seien genannt:

Schließt einer der Reste  $R_a$  -  $R_f$  zu  $R^2$  eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von  $R^1$  getrennt sein kann.

Beispielsweise seien genannt:

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C<sub>1-4</sub>-Alkylreste bevorzugt werden.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

15

Die Alkenyl- und Alkinyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

25

30

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate, wobei bei benzokondensierten Heteroarylresten die Bindung sowohl am Heterozyklus als auch am Benzoring stehen kann.

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substitutiert sein mit Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano,  $SO_qR^5$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, wobei q für 0-2 steht.

5

10

Ist eine saure Funktion enthalten sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

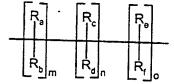
Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

20

A für die Gruppe =NR² steht,
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei
Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR³,
steht,

25 Z für die Gruppe =NR¹o, =N- oder
-N(R¹o)-(CH₂)q-, verzweigtes oder
unverzweigtes C₁-g-Alkyl oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

5

10

15

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 - 6 steht.

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

 $C_{14}$  Alkyl oder die Gruppe =NR $^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe -(CH2), steht,

р

für 1-4 steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

14. 1. 11011/11, 1. Yrldyi, 0-011101-2,5-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein-oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-

20

C<sub>4</sub>- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe

5

|         |                     | ····             |
|---------|---------------------|------------------|
| ST, o   | N S                 |                  |
|         |                     | N CI             |
|         | N N CF <sub>3</sub> |                  |
|         |                     |                  |
| -\sum_a | -\S_F               | KT,              |
|         | ST.                 | ~ CI             |
|         |                     | ~S Cocf,         |
|         | - Ст.               | H <sub>3</sub> C |
|         |                     |                  |
|         | H <sub>3</sub> C    | H,C F. CL OCH,   |

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

|    | R <sup>2</sup>                                      | für Wasserstoff oder C <sub>1-e</sub> -Alkyl steht oder mit             |
|----|---|---|
|    |   | $R_a$ - $R_f$ von Z oder zu $R_1$ eine Brücke mit bis zu                |
|    |   | 3 Ringgliedem bildet,   |
| 5  | R³  | für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-                           |
|    |   | oder mehrfach mit Halogen C <sub>1-8</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -   |
|    |   | Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes                                     |
|    |   | monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder                              |
|    |   | monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl                             |
| 10 |   | steht,  |
|    | $R^4$ , $R^5$ , $R^6$ und $R^7$                     | unabhängig voneinander für Wasserstoff,                                 |
|    |   | Halogen oder unsubstituiertes oder                                      |
|    |   | gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit                                   |
|    |   | Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy oder C <sub>1-6</sub> - |
| 15 |   | Alkyl stehen,   |
|    |   | oder R⁵ und R⁵ gemeinsam die Gruppe                                     |
|    |   | 0   |
|    |   | ——CCH₂  |
|    |   |   |
|    |   | bilden,   |
| 20 | R <sup>8</sup> , R <sup>9</sup> und R <sup>10</sup> | unabhängig voneinander für Wasserstoff oder                             |
|    |   | C <sub>1-6</sub> -Alkyl stehen,   |
|    |   |   |

25 Auch besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

in der

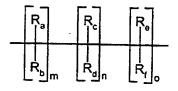
Α

W

Ζ

für die Gruppe =NR² steht, für Sauerstoff, Schwefel oder zwei Wasserstoffatome steht,

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe



10

5

steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

q
für 0 – 3 stehen,
für 1 – 6 steht,
R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>
unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
Methyl oder die Gruppe =NR¹º stehen,
für die Gruppe =NR³ oder =N- steht,
Y
für die Gruppe -CH₂- steht,
R¹
für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl, oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder

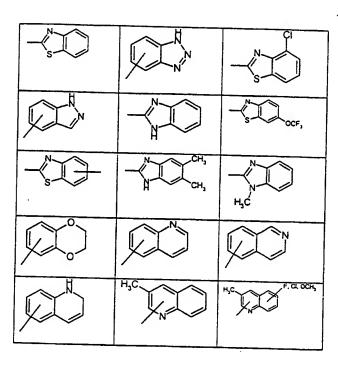
Pyridyl oder für die Gruppe

|                      | N S               |      |
|----------------------|-------------------|------|
|                      |                   | N CI |
|                      | S CF <sub>3</sub> |      |
| <i>\$</i> → <b>0</b> |                   |      |
| -\sum_a              | -\s\s\_F          |      |

20

10

15



R² R³ steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder mit Hydroxy, Halogen, Methyl
oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl
oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder die
Gruppe

N OME

CI

N OH

CH<sub>3</sub>

CH<sub>3</sub>

CH<sub>3</sub>

10

5

Œ.

steht,

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁴ und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Halogen stehen,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

10

5

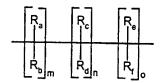
Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A für die Gruppe =NR² steht,

W für Sauerstoff steht,

15 Z für die Gruppe =  $NR^{10}$ , = N-,

-N( $R^{10}$ )-( $CH_2$ ) $_q$ - oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 stehen,

q

für 1 - 6 steht,

 $R_{\text{a}},\,R_{\text{b}},\,R_{\text{c}},\,R_{\text{d}},\,R_{\text{e}},\,R_{\text{f}}$ 5

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR° oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe -CH₂- steht,

R¹

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

10

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe

15

|                                      | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · |              |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| sta                                  | √SI) <sub>F</sub>                     |              |
| -\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{ |                                       | S CI         |
|                                      |                                       | S OCF,       |
|                                      |                                       | л Сн,<br>Сн, |
| H,C                                  | <del>-</del>                          |              |
|                                      |                                       |              |
|                                      | H <sub>3</sub> C                      | H,C CL OCH,  |

5

 $\mathbb{R}^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

| N.              | N - 51/ |                 |
|-----------------|---------|-----------------|
| N               | NOME    | CH <sub>3</sub> |
| CH <sub>3</sub> | N CI    | NOH             |
| N CI            | NOMe    | NOH             |
| N.CH.           | T .     |                 |

steht,

R⁵ und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen.

 $R^9$ 

für Wasserstoff steht,

10 R<sup>10</sup>

5

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

Α

für die Gruppe =NR² steht,

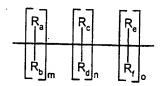
W

für Schwefel steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

 $-N(R^{10})-(CH_2)_q$ - oder die Gruppe



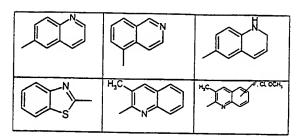
## steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

5 bilden, m, n und o für 0 - 3 stehen, q für 1 - 6 steht,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen. für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht, 10 Х Υ für die Gruppe -CH2- steht,  $R^1$ für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-15 Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

### Pyridyl oder für die Gruppe

|                          | N S                   |                   |
|--------------------------|-----------------------|-------------------|
|                          |                       | P                 |
| N CI                     |                       |                   |
| N—N<br>S CF <sub>3</sub> |                       | <b>-</b> ◆        |
|                          |                       |                   |
| -\s\_cı                  | S                     |                   |
| ~ <u>\$</u>              |                       | ~S                |
|                          |                       | S OCF,            |
|                          |                       | N CH <sub>3</sub> |
| H <sub>3</sub> C         | <b>-</b> ○ <b>-</b> ○ |                   |



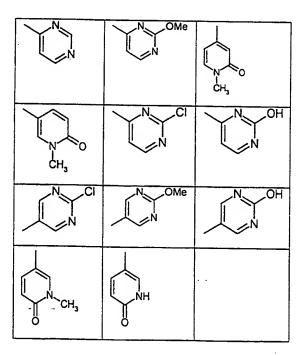
5

 $R^2$ 

 $\mathbb{R}^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

R⁵ und R6 unabhängig voneinander für Wasserstoff.

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁴ und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

10

15

5

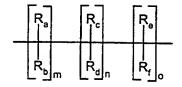
Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A für die Gruppe =NR² steht,

W für zwei Wasserstoffatome steht,

Z für die Gruppe =NR¹⁰, =N-,

-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

a

für 1 – 6 steht.

5  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR° oder =N- steht,

Y

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

10

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

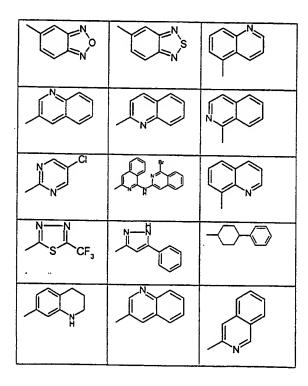
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



15

| N A              | T                |                                      |
|------------------|------------------|--------------------------------------|
| -SII a           | S                |                                      |
| - SI             |                  | S CI                                 |
|                  |                  | ocf,                                 |
| \$II             |                  | — КТСН,<br>СН,                       |
| H <sub>3</sub> C | $\leftarrow$     |                                      |
|                  |                  |                                      |
|                  | H <sub>3</sub> C | H <sub>3</sub> C CL OCH <sub>3</sub> |

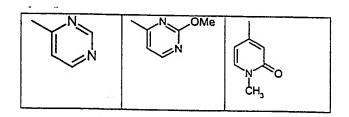
5

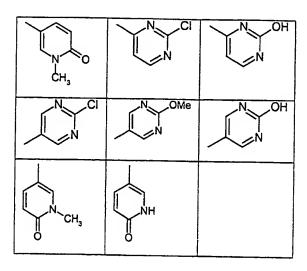
 $R^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe





steht,

5  $R^4$  und  $R^7$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁵und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

10 R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h. bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren.

20

25

5

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls zum Einsatz kommen bei der Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehand-

lung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

15

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen
Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren,
Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma,
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,

Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie
Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose,
Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen
nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem
Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie
z. B. Stents.

5

10

25

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel

oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder

Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch
Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel

Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und

ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die oben beschrieben Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man
  - a) eine Verbindung der Formel II

15

5

worin R<sup>4</sup> bis R<sup>7</sup> die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und A Halogen oder OR<sup>13</sup> ist, wobei R<sup>13</sup> ein Wasserstoffatom, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder C<sub>1-4</sub>-Acyl bedeutet oder einen Ring mit T schliesst, zunächst N alkyliert und dann COA in ein Amid überführt und dann gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder zunächst in daß Amid überführt und anschließend N-alkyliert oder

b) eine Verbindung der Formel III worin R<sup>4</sup> bis R<sup>7</sup> die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe bedeuten orthometalliert und dann durch Abfang mit einem Elektrophil in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert,

oder

5

c) eine Verbindung der Formel IV worin R<sup>4</sup> bis R<sup>7</sup> die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und B Halogen oder O-Triflat, O-Tosylat oder O-Mesylat bedeuten in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert

10

15

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen drei Fällen vertauscht werden.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Diese Methode ist auch bei ungeschützten Anthranilsäureestern anwendbar. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

20

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten

Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201)

oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin bei HATU vorzugsweise bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Diese Methoden sind auch bei den

ungeschützten Anthranilsäuren zu benutzen. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz der Aminogruppe beispielsweise als Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen. Ein besonderes Ausgangsmaterial sind Isatosäureanhydride, bei denen der Schutz der Aminogruppe und die Aktivierung der Säurefunktion gleichzeitig vorliegen.

- Wenn man das Amin vorher in die BOC-geschützte Verbindung überführt, lässt sich die ortho-Stellung durch Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium metallieren und anschliessend mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten zu den Anthranilamiden bzw. Anthranilthioamiden abfangen. Ein Brom- oder Jodsubstituent in dieser ortho-Stellung erleichtern durch Halogen-Metall-Austausch die ortho-Metallierung. Als Lösungsmittel eignen sich Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan aber auch Mischungen daraus. Die Zugabe von Komplexbildnern wie Tetramethylethylendiamin (TMEDA) ist vorteilhaft. Die Temperaturen bewegen sich zwischen -78°C und Raumtemperatur. Die Spaltung der BOC-Amide erfolgt durch Behandlung mit Säuren wie 20 Trifluoressigsäure ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder mit wässriger Salzsäure vorzugsweise 1N-Salzsäure in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dioxan bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.
- Die Amidgruppe kann aber auch durch Carbonylierung eingeführt werden. Dazu geht man von den entsprechenden Verbindungen der Formel IV (o-Jod-, o-Brom- oder o-Triflyloxyanilinen) aus, die mit Kohlenmonoxid bei Normal- oder auch erhöhtem Druck und einem Amin in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren wie zum Beispiel Palladium(II)chlorid oder Palladium(II) acetat oder auch Palladiumtetrakistriphenylphosphin in

Lösungsmitteln wie Dimethylformamid umgesetzt werden. Die Zugabe eines Liganden wie Triphenylphosphin und die Zugabe einer Base wie Tributylamin kann vorteilhaft sein. (s. beispielsweise J.Org.Chem. 1974, 3327; J.Org.Chem. 1996, 7482; Synth. Comm. 1997, 367; Tetr.Lett 1998, 2835)

5

10

15

20

25

30

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit
Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch
Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch
ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

Die Produkte können als elektronenreiche Aromaten auch elektrophilen aromatischen Substitutionen unterworfen werden. Die Substitution erfolgt dann in der ortho- oder para-Position zu der oder einer der Aminogruppe(n). So kann durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Säurechloriden in Gegenwart von Friedel-Crafts Katalysatoren wie zum Beispiel Aluminiumtrichlorid in Lösungsmitteln wie Nitromethan, Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid oder Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei Raumtemperatur acyliert werden.

Es kann nach literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Nitriersäure, verschieden konzentrierte Salpetersäure ohne Lösungsmittel oder durch Metallnitrate wie beispielsweise Kupfer(II)nitrat oder Eisen(III)nitrat in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Eisessig oder auch in Acetanhydrid eine oder mehrere Nitrogruppen eingeführt werden.

Die Einführung von Halogenen erfolgt nach literaturbekannten Verfahren z.B. durch Umsetzung mit Brom, N-Brom- oder N-Jodsuccinimid oder Urotropinhydrotribromid in polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran,

33

5 Acetonitril, Methylenchlorid, Eisessig oder Dimethylformamid.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägem geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis

(1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

- Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.
- Die Hydrierung von Alken-oder Alkingruppen im Molekül erfolgt in üblicher Weise beispielsweise durch katalytisch erregten Wasserstoff. Als Katalysatoren können Schwermetalle wie Palladium oder Platin, gegebenenfalls auf einem Träger oder Raney-Nickel benutzt werden. Als Lösungsmittel kommen Alkohole wie z.B. Ethanol in Frage. Es wird bei Temperaturen von 0° C bis zum
   Siedepunkt des Lösungsmittels und bei Drücken bis zu 20 Bar, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur und Normaldruck gearbeitet. Durch die Verwendung von Katalysatoren, wie beispielsweise eines Lindlar-Katalysators lassen sich Dreifachbindungen zu Doppelbindungen partiell hydrieren, wobei vorzugsweise die Z-Form entsteht.

20

25

30

Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wäßriger Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom, Jod oder der Azidogruppe über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung

organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

10

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. **76**,1996,59-62 durch Diazotierung i.G. von HFxPyridin und anschliessende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B.

15 Tetrabutylammoniumfluorid.

Die Einführung der Azidogruppe gelingt nach Diazotierung durch Umsetzung mit Natriumazid bei Raumtemperatur.

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen –100 °C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei –78 °C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen.

Die N- oder O-Alkylierung von Amiden wie dem Pyrid-2-on bzw 2-Hydroxypyridin gelingt nach literaturbekannten Methoden. So erreicht man mit Basen wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid und Alkylierung mit Alkylhalogeniden wie Methyliodid eine N- 10

15

20

Alkylierung. Mit Basen wie Silberkarbonat iin Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Toluol oder Vorzugsweise Mischungen davon mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid eine O-Alkylierung. Eine O-Alkylierung erhält man auch beim Umsatz mit Trialkyloxoniumtetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid. Die Umsetzung mit Diazomethan oder Trimethylsilyldiazomethan in Lösungsmitteln wie Methanol oder Toluol vorzugsweise in Mischungen davon bei Temperaturen bis zum Siedepunkt der Lösungsmittel vorzugsweise aber bei Raumtemperatur erhält man Gemische aus N-und O-Alkylderivaten. Die Methoden ermöglichen eine selektive Alkylierung des Pyridons gegenüber dem Benzoesäureamid.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

5

10

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

V,

in der  $R^3-R^7$ , X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe =NR² oder Sauerstoff steht und Z und  $R^1$  gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Besonders wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V, in der

|    | A und W                           | für Sauerstoff stehen,                            |
|----|-----------------------------------|---|
| 15 | Z und R¹                          | gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe         |
|    |                                   | bilden,   |
|    | X                                 | für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,               |
|    | Υ                                 | für die Gruppe -CH₂- steht,                       |
|    | R³                                | für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder |
| 20 |                                   | Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-       |
|    |                                   | Tetrahydronaphthyl steht,                         |
|    | R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup> | für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder      |
|    |                                   | Trifluormethyl stehen,                            |
|    | R⁴und R <sup>7</sup>              | für Wasserstoff stehen,                           |
| 25 | R <sup>9</sup>                    | für Wasserstoff steht,                            |

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

- Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma,
- Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose,
- Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents., zum Einsatz kommen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

#### Beispiel 1.0

Herstellung von N – (4 – Pyridylmethyl) – anthranilsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wird ein Gemisch von 7,5 g Anthranilsäuremethylester und 8,6 g Pyridin- 4 – carbaldehyd in 300 ml Methanol mit 3 ml Essigsäure versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) versetzt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 1,14 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) nachgegeben und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel, unter Verwendung von Hexan/ Essigester (1+1), gereinigt.

Man erhält 10,2 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 85,6 °C

## B ispiel 2.0

Herstellung von N -(3 - Phenylprop -1- yl) –N2- (4 - pyridylmethyl) - anthranilsäureamid

5

10

242 mg N – (4 – Pyridylmethyl) - anthranilsäuremethylester werden in 3,5 ml Toluol vorgelegt, mit 202 mg 3-Phenylpropylamin versetzt und bei 0°C zügig mit 0,75 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird anschließend aus Essigester umkristallisiert.

15

Man erhält 265 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 117,4 °C.

20 In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 2.0 werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

$$\begin{array}{c}
0\\
N \\
R^2\\
N-R^3\\
R^9
\end{array}$$

$$R^{2}$$
,  $R^{9} = H$   $R^{3} = -CH_{2}$ 

| Beispiel | R¹   | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|--|--------------------|
| 2.1      | —CH <sub>2</sub> —CI                       | 133,4              |
| 2.2      |  | 152,8              |
| 2.3      | —(CH <sub>2</sub> )2—CI                    | 107,7              |
| 2.4      | -NH-CI                                     | ÖI                 |
| 2.5      | —N(CH <sub>3</sub> )-                      | 123-124            |
| 2.6      | —сн <sub>2</sub>                           | 88,1               |
| 2.7      | $C(CH_3)_{\overline{2}}-CH_{\overline{2}}$ | 114,5              |
| 2.8      | F<br>—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>      | 170,5              |
| 2.9      | OMe  | 65,5               |
| 2.10     | -CH <sub>2</sub> -\N                       | Öl                 |

| Beispiel | R¹  | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|---|--------------------|
| 2.11     |   | 119                |
|          | CH <sub>2</sub>                           |                    |
| 2.12     |   | 156,2              |
| 2.42     | , ĊH(CH₃)                                 |                    |
| 2.13     |   | 121,7              |
| 2.14     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CI      | Öl                 |
| 2.15     | —СH(СН <sub>3</sub> )—СI                  | 166,4              |
| 2.16     | —СH <sub>2</sub> —СH(СН <sub>3</sub> )—СI | Öl                 |
| 2.17     | —СH(СН <sub>3</sub> )-СН <sub>2</sub> —СI | 132,9              |
| 2.18     | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )      | ÖI                 |
| 2.19     | —C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —       | 133,8              |
| 2.20     | CI  | ÖI                 |
| 2.21     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe      | ÖI                 |
| 2.22     | · L. No                                   | Öl                 |
| 2.23     | N <sub>N</sub> s                          | ÖI                 |

| Beispiel | R <sup>1</sup>                        | Schm Izpunkt |
|----------|---------------------------------------|--------------|
| 2.24     |                                       | Öl           |
| 2.25     | , H                                   | Öl           |
| 2.26     |                                       | 129,7        |
| 2.27     |                                       | 182,4        |
| 2.28     |                                       | 105-106      |
| 2.29     |                                       | 94-95        |
| 2.30     |                                       | Öl           |
| 2.31     |                                       | 152,3        |
| 2.32     | N CI                                  | 173-175      |
| 2.33     | N N N N N N N N N N N N N N N N N N N | 190-192      |
| 2.34     |                                       | 176,4        |
| 2.35     | OMe                                   | 110-111      |

| Beispiel | R <sup>1</sup> | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|----------------|--------------------|
| 2.36     | OH             | 157-159            |
| 2.37     |                | 118-120            |
| 2.38     |                | 119-121            |
| 2.39     | CI             | 130-132            |
| 2.40     |                | 128-129            |
| 2.41     | N-N<br>S F     | 172-174            |
| 2.42     | F              | 155-156            |
| 2.43     |                | 167                |
| 2.44     |                | 178,8              |
| 2.45     |                | Öl                 |
| 2.46     |                | Öl                 |
| 2.47     |                | 140-142            |

| Beispiel | R¹                  | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|---------------------|--------------------|
| 2.48     |                     | 116-118            |
| 2.49     |                     | 96-99              |
| 2.50     |                     | 169,4              |
| 2.51     |                     | 145-147            |
| 2.52     |                     | 141,1              |
| 2.53     |                     | 160,6              |
| 2.54     |                     | 134,3              |
| 2.55     |                     | Öl                 |
| 2.56     |                     | 157,5              |
| 2.76     | H <sub>3</sub> C    | 195                |
| 2.77     | H <sub>3</sub> C CI | 198                |
| 2.78     | H <sub>3</sub> C CI | 192                |

| Beispiel | R <sup>1</sup>       | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|----------------------|--------------------|
| 2.79     | H <sub>3</sub> C F   | 215                |
| 2.80     | H <sub>3</sub> C     | 161                |
| 2.81     | H <sub>3</sub> C OMe | 169                |
| 2.82     | H <sub>3</sub> C OMe | 132                |
| 2.83     | N N N                | 194                |

 $R^2 = -CH_3$   $R^9 = H$ 

$$R^3 = -CH_2 N$$

. 10

| Beispiel | R¹                               | Schmelzpunkt °C |
|----------|----------------------------------|-----------------|
| 2.57     | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | Öl              |

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $N-R^{3}$ 
 $R^{9}$ 

$$R^{2}$$
,  $R^{9} = H$ 

| Beispiel | R⁵ | R⁵ | R⁴ | R³               | R¹                   | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|----|----|----|------------------|----------------------|--------------------|
| 2.58     | Н  | CI | Н  | -CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> Ci   | Öl                 |
| 2.59     | Н  | Н  | CI | -CH <sub>2</sub> | —СН <sub>2</sub> —СІ | 135-136            |
| 2.60     | Н  | CI | Н  | -CH <sub>2</sub> | —(CH <sub>2</sub> )3 | Öl                 |

| Beispi I | R <sup>6</sup> | R⁵ | R <sup>4</sup> | . R <sup>3</sup>    | R¹   | Schm Izpunkt<br>°C |
|----------|----------------|----|----------------|---------------------|------|--------------------|
| 2.61     | Н              | H  | CI             | -CH <sub>2</sub>    |      | 193-195            |
| 2.62     | H              | CI | Н              | -CH <sub>2</sub>    |      | 186,8              |
| 2.63     | Н              | F  | Н              | -CH <sub>2</sub>    |      | ÖI                 |
| 2.64     | Н              | CI | Н              | -CH <sub>2</sub>    |      | Öl                 |
| 2.65     | F              | H  | Н              | -CH <sub>2</sub>    |      | 168,6              |
| 2.66     | Н              | CI | Н              | -CH <sub>2</sub> N  |      | Öl                 |
| 2.67,    | Н              | F  | Н              | -CH <sub>2</sub>    |      | ÖI                 |
| 2.68     | Н              | Cl | Н              | -CH <sub>2</sub>    | N CI | Öl                 |
| 2.69     | Η              | F  | Н              | -CH <sub>2</sub>    | N CI | Öl                 |
| 2.84     | CI .           | Ή  | Н              | -CH <sub>2</sub> —N |      | 165.6              |
| 2.85     | Н              | Η  | F              | -CH <sub>2</sub> N  | N    | Harz               |
| 2.86     | F              | F  | Н              | -CH <sub>2</sub> N  | N N  | 206.0              |

| Beispiel | R° | R³                   | В  | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|----|----------------------|--|--------------------|
| 2.70     | Н  | —СН <sub>2</sub> —   |  | Öl                 |
| 2.71     | H  | CH <sub>2</sub>      | _N   | 136,8              |
| 2.72     | Н  | CH <sub>2</sub>      |  | Öl                 |
| 2.73     | Н  | −CH <sub>2</sub> OMe | CI   | ÖI                 |
| 2.74     | Н  | —CH <sub>2</sub> —   | H <sub>2</sub> N N N N N N N N N N N N N N N N N N N | ÖI                 |
| 2.75     | H  | —CH <sub>2</sub> —N  |  | Öl                 |

# Beispiel 3.0

5 Herstellung von N-(4-Chlorbenzyl)-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid

425 mg N –( 4 – Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid werden in 20 ml Tetrahydrofuran p.A. gelöst, mit 234 mg 4-Chlorbenzylamin versetzt und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, in Essigester aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethylalkohol umkristallisiert.

Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 130,5 °C.

15

10

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

$$\begin{array}{c|c}
 & R^1 \\
 & R^2 \\
 & R^9
\end{array}$$

20

$$R^{2}$$
,  $R^{9} = H$ 

| Beispiel | R³                    | R¹                                   | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------|
| 3.1      | —CH <sub>2</sub> —QMe | —CH <sub>2</sub> —OMe                | 100,7              |
| 3.2      | —CH <sub>2</sub> —OMe | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CI | 110,5              |

# Beispiel 4.0

5

10

Herst Ilung von N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-hydroxybenzyl)anthranilamid

71 mg N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid werden unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 76 mg Natriumthiomethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan + Essigester (7 + 3) als Elutionsmittel chromatographiert.

15 Man erhält 23 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 103 – 105 °C.

# Beispi I 5.0

Herstellung von 2-[( -2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

300mg 2-[Amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 6ml Methanol mit 0,06ml Eisessig und 523mg einer 39%igen Lösung von 2-Chlor-4-pyridincarbaldehyd in Methylenchlorid und Essigester versetzt und 20h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend werden 96mg Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 6h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand in 30ml einer verdünnten Lösung von Natrimhydrogencarbonat in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen und Einengen der entsprechenden Fraktionen erhält man 56mg 2-[( -2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

| Beispiel | R¹  | R <sup>3</sup> | R <sup>8</sup> | R⁵ | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|-----|----------------|----------------|----|--------------------|
| 5.1      |     | ОН             | Н              | н  | Öl                 |
| 5.2      |     | МОН            | Н              | Н  | 238.3              |
| 5.3      |     | МОН            | F              | Н  | Öl                 |
| 5.4      |     | ŬN OH          | Н              | F  | ÖI                 |
| 5.5      |     | NOH            | CI             | Н  | ÖI                 |
| 5.6      | P   |                | Н              | Н  | 171.8              |
| 5.7      |     | N OMe          | Н              | Н  | Öl                 |
| 5.8      | ~ S | OH             | F              | Н  | Öl                 |
| 5.9      |     | ОН             | Н              | Н  | ÖI                 |

| B ispi I | R¹ | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | R⁵ | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|----|----------------|----------------|----|--------------------|
| 5.10     |    | , cı           | Н              | F  | ÖI                 |
| 5.11     | Ph | ОН ОН          | Н              | Н  | ÖI                 |
| 5.12     |    |                | F              | Н  | ÖI                 |
| 5.13     | N  |                | Н              | F  | 156.1              |
| 5.14     | NO | NH NH          | Н              | F  | ÖI .               |
| 5.15     | N  | ZH O           | F              | Н  | ÖI                 |
| 5.16     |    |                | F              | H. | 238.6              |
| 5.17     |    | Z H            | Н              | Н  | ÖI                 |
| 5.18     |    | .N.            | Н              | Н  | Öl                 |

## Beispiel 6.0

Herstellung von 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-5 (isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

80mg 2-[[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid in 2ml Dimethylformamid werden unter Argon mit 10mg Natriumhydrid (80%ig) versetzt und 30min auf 60°C erwärmt. Anschliessend werden 0,015ml Methyljodid in 0,5ml Dimethylformamid zugetropft und 1h auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen wird der Ansatz in eine Lösung von Natriumhydrogencarbonat gegeben und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird gewaschen, getrocknet und eingeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel. Man erhält 30mg 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

| Beispiel | R¹  | R³                | R <sup>6</sup> | R⁵ | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|-----|-------------------|----------------|----|--------------------|
| 6.1      |     |                   | Н              | Н  | ÖI                 |
| 6.2      |     | Th.               | Н              | Н  | ÖI                 |
| 6.3      |     | T, o              | F              | Н  | ÖI                 |
| 6.4      |     |                   | Н              | F  | ÖI                 |
| 6.5      |     |                   | CI             | Н  | ÖI                 |
| 6.6      |     | N CH <sub>3</sub> | Н              | Н  | ÖI                 |
| 6.7      | N . | ON_CH3            | Н              | Н  | ÖI                 |

## B ispiel 7.0

Herstellung von 2-[( -2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

130mg 2-[[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 4ml einer Mischung aus Toluol: Methanol=1:3,5 vorgelegt und mit 0,2ml einer 2-molaren Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt und 8h bei Raumtemperatur gerührt. Nach nochmaliger Zugabe von 0,2ml der Trimethylsilyldiazomethanlösung und 1h Rühren wird der Ansatz zur Trockene eingeengtund über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 20mg 2-[(-2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 10mg 2-[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

| Beispiel | R¹   | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | R⁵ | Schmelzpunkt °C |
|----------|------|----------------|----------------|----|-----------------|
| 7.1      |      | OMe            | Н              | н  | ÖI              |
| 7.2      |      | OMe            | Н              | Н  | Öl              |
| 7.3      |      | OMe            | F              | Н  | ÖI              |
| 7.4      | N Ci | OMe            | Н              | F  | Öl              |
| 7.5      |      | OMe            | CI             | Н  | Öl              |
| 7.6      |      | N<br>OMe       | Н              | Н  | ÖI              |
| 7.7      | N    | N<br>OMe       | Н              | Н  | Öl              |

### Beispiel 8.0

5

10

15

Herstellung von N-(Indazol-5-yl) N2-(4-pyridylmethyl)-anthranilsäureamid

228 mg N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure werden in 10 ml Dimethylformamid unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt. 266 mg 5-Aminoindazol, 0,27 ml Methylmorpholin und 456 mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) werden hinzugefügt. Die Mischung wird anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird

mit verdünnter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert.

Durch Ausrühren in Aceton erhält man 245 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 209,8 °C.

 $R^3 =$ 

| Beispiel | R¹              | R <sup>6</sup> | R⁵ | Schmelzpunkt °C |
|----------|-----------------|----------------|----|-----------------|
| 8.1      |                 | CI             | Н  | ÖI              |
| 8.2      |                 | Н              | Н  | 206             |
| 8.3      | ) S             | F              | Н  | ÖI              |
| 8.4      |                 | н              | F  | 58.7            |
| 8.5      | N-NH            | Cl             | Н  | ÖI              |
| 8.6      | N-NH            | F              | Н  | Öl              |
| 8.7      | CH <sub>3</sub> | H "            | Н  | 211,7           |
| 8.8      | N<br>S          | Н              | Н  | 140.4           |

| B ispi I | R <sup>1</sup>   | R <sup>6</sup> | R⁵ | Schmelzpunkt °C |
|----------|--|----------------|----|-----------------|
| 8.9      | STOFF  | Н              | Н  | 188,5           |
| 8.10     |  | Н              | Н  | 258,2           |
| 8.11     |  | Н              | Н  | 152,6           |
| 8.12     | H <sub>3</sub> C   | Н              | Н  | 199,7           |
| 8.13     | N CI   | Н              | Н  | 178,3           |
| 8.14     |  | Н              | Н  | 243             |
| 8.15     |  | Н              | Н  | ÖI              |
| 8.16     | -N-S-S-F   | Н              | Н  | 230,4           |
| 8.17     | N CI   | Н              | Н  | ÖI              |
| 8.18     | N<br>S   | Н              | CI | 235-236         |
| 8.19     |  | Н              | F  | 236             |
| 8.20     |  | H<br>          | CI | 228,1           |
| 8.21     | ~\square \square \qquare \qqquare \qqquare \qqqqq \qqqq \qqqqq \qqqqq \qqqqq \qqqqq \qqqqq \qqqqq \qqqqq \qqqqq \qqqq \qqqqq \qqqqqq | Н              | Н  | ÖI              |

| Beispiel | R¹             | R <sup>8</sup> | R⁵ | Schmelzpunkt °C |
|----------|----------------|----------------|----|-----------------|
| 8.22     | -N             | Н              | F  | 197.6           |
| 8.23     | N <sub>S</sub> | Н              | CI | 59.1            |

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

**5** .

#### Beispiel 9.0

Herstellung von N –( 4 – Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid als Zwischenprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte.

10

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung aus 5 g Isatosäureanhydrid und 100 ml N,N – Dimethylacetamid in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit 1,35 g Natriumhydrid (Öl ~60%ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur und weitere 30 Minuten bei 60°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden unter Rühren 5 ml 4-Methoxybenzaldehyd eingetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und auf 100 ml Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgetrennt, in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert.

Man erhält 3,4 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 143 °C.

| Beispiel | R <sup>3</sup>                    | Schmelzpunkt<br>°C |
|----------|-----------------------------------|--------------------|
| 9.1      | —CH <sub>2</sub> —Br              | Öl                 |
| 9.2      | —СН <sub>2</sub> —СН <sub>3</sub> | Öl                 |

### Beispiel 10.0

Herstellung von N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure als Zwischenprodukt zur
Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

2 g N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäuremethylester werden in 15 ml Methanol gelöst, mit 16 ml 1 N Natronlauge versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Methanol unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 20 ml Wasser und 20 ml 1 N Zitronensäurelösung versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 1,7 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 208,0 °C.

# B ispi | 111.0

Herstellung von N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid als Zwischenprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

171mg 5-Chloranthranilsäure werden in 10ml Dimethylformamid unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt und nacheinander mit 253mg N-Methylmorpholin, 266mg 5-Aminoindazol und 456mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) versetzt und für 4h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird mit 50ml Wasser versetzt und mit 30ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 266mg N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

## Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µI

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

Magnesiumchlorid

15 Enzymlösung:

120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

#### Anwendungsbeispiel 1

20 Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird

WO 00/27819 68 PCT/EP99/08478

mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC50-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC50 in  $\mu M$  sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

| Beispiel-Nr. | VEGFR I | VEGFR II |
|--------------|---------|----------|
|              | (FLT)   | (KDR)    |
| 2.0          | 0,05    | 0,05     |
| 2.1          | 0,01    | 0,3      |
| 2.2          | 0,1     | 0,5      |
| 2.3          | 0,02    | 0,02     |
| 2.4          | 0,02    | 0,1      |
| 2.5          | 1       | 10       |
| 2.6          | 0,2     | 2        |
| 2.8          | 0,5     | 0,1      |
| 2.9          | 5       | 1        |
| 2.10         | 3       | 10       |
| 2.11         | 0,02    | 0,2      |
| 2.12         | 0,7     | 3        |
| 2.13         | 0,7     | 3        |
| 2.14         | 0,5     | 0,3      |
| 2.15         | 1,0     | KH       |
| 2.16         | 0,1     | 0,2      |
| 2.17         | 0,4     | 0,5      |
| 2.18         | 0,3     | 0,5      |
| 2.19         | >10     | >10      |

| B ispi I-Nr. | VEGFR I | VEGFR II    |  |  |
|--------------|---------|-------------|--|--|
|              | (FLT)   | (KDR)       |  |  |
| 2.20         | 4       | KH          |  |  |
| 2.21         | 2       | 0,3<br>0,67 |  |  |
| 2.23         | 0,02    |             |  |  |
| 2.24         | 0,5     | >1          |  |  |
| 2.25         | 0,3     | 0,2         |  |  |
| 2.26         | 0,2     | 0,2         |  |  |
| 2.27         | 0,02    | 0,02        |  |  |
| 2.28         | 1       | 2           |  |  |
| 2.29         | 2       | 3           |  |  |
| 2.30         | 0,005   | 0,02        |  |  |
| 2.31         | 0,1     | 0,27        |  |  |
| 2.32         | 0,02    | 0,02        |  |  |
| 2.33         | 1       | 2           |  |  |
| 2.34         | 2       | 0,1         |  |  |
| 2.35         | 0,098   | 0,02        |  |  |
| 2.36         | 0,05    | 0,2         |  |  |
| 2.37         | 0,2     |             |  |  |
| 2.38         | 7       | 0,2         |  |  |
| 2.39         | 0,05    | 0,03        |  |  |
| 2.40         | 0,5     |             |  |  |
| 2.41         | 1       | 0,3         |  |  |
| 2.42         | 0,5     | 0,1         |  |  |
| 2.43         | 0,02    | 0,05        |  |  |
| 2.44         | 0,3     | 0,2         |  |  |
| 2.45         | 0,1     | 1           |  |  |
| 2.46         | 0,04    | 0,05        |  |  |
| 2.47         | 0,02    | 1           |  |  |
| 2.48         | 0,1     | 0,5         |  |  |

| B ispiel-Nr. | VEGFR I | VEGFR II |
|--------------|---------|----------|
|              | (FLT)   | (KDR)    |
| 2.49         | 0,08    | 0,05     |
| 2.50         | КН      | KH       |
| 2.51         |         |          |
| 2.52         | 0,05    |          |
| 2.53         | 0,02    | 0,02     |
| 2.54         | 0,02    | 0,005    |
| 2.55         | 0,3     | 0,2      |
| 2.56         | 0,04    | 0,02     |
| 2.57         | KH      | KH       |
| 2.58         | 0,5     | 5        |
| 2.59         | 50      | КН       |
| 2.60         | 0,5     | 0,7      |
| 2.61         | 10      | 10       |
| 2.63         |         | 0,0003   |
| 2.64         | 0,04    | 0,04     |
| 2.65         |         | 0,0002   |
| 2.74         | 1       | KH       |
| 2.75         | 0,3     | 5        |
| 3.0          | KH      | 3,0      |
| 3.2          | 2,0     | 2,0      |
| 4.0          | 0,5     | 0,2      |
| 8.0          | 0,04    | 0,04     |
| 8.2          | 0,2     | 0,2      |
| 8.3          | 0,05    | 0,04     |
| 8.8          | 0,05    | 0,02     |
| 8.9          | 0,5     | 0,5      |
| 8.10         | 0,02    | 0,02     |
| 8.11         | 0,2     | 1        |

| VEGFR I | VEGFR II                  |
|---------|---------------------------|
| (FLT)   | (KDR)                     |
| 0,2     | 0,1                       |
| 0,5     | 0,5                       |
| 0,5     | 0,2                       |
| 0,2     | 0,2                       |
| 0,2     | 0,3                       |
|         | 0,05                      |
|         | 0,05                      |
|         | (FLT) 0,2 0,5 0,5 0,2 0,2 |

KH= keine Hemmung

# Patentansprüch

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

in der

Α

für die Gruppe =NR2 steht,

10 · W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome

oder die Gruppe =NR8 steht,

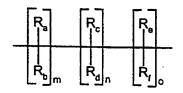
Z

für die Gruppe = $NR^{10}$  oder =N-, - $N(R^{10})-(CH_2)_{q}-$ ,

verzweigtes oder unverzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder die

Gruppe -

15



steht,

oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

10

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 – 6 steht

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und / oder  $R_{a}$  und oder  $R_{b}$  mit  $R_{c}$  und oder  $R_{d}$  oder  $R_{c}$  mit  $R_{e}$  und oder  $R_{f}$  eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste Ra-Reeine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R¹ oder zu

R² schließen können,

15

Χ

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,

р

für 1-4 steht,

R1

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls einoder mehrfach mit Halogen, C<sub>1.6</sub>-Alkyl, ein-

oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-

Alkyl öder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy substituiertes Aryl oder

Heteroaryl steht, mit Ausnahme der

Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

20

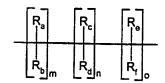
die =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A gebunden ist,  $R^2$ für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit 5  $R_a$ - $R_f$  von Z oder zu  $R_1$  eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet.  $R^3$ für unsubstituiertes oder gegebenenfalls einoder mehrfach mit Halogen, C<sub>1.6</sub>-Alkyl, C<sub>1.6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes 10 monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder Heteroaryl steht, R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, 15 C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen, oder R⁵ und R6 gemeinsam die Gruppe bilden, R8, R9 und R10 20 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der 2. Α für die Gruppe =NR2 steht, W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR8

steht.

Ζ

für die Gruppe = $NR^{10}$ , =N- oder - $N(R^{10})$ -( $CH_2$ ) $_q$ -, verzweigtes oder unverzweigtes  $C_{1.6}$ -Alkyl oder die Gruppe



5

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

10

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 steht,

q

für 1 - 6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

15

C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

р

für 1-4 steht,

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

20

\_\_\_\_\_

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein-oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

| Z, o      | N <sub>S</sub>    |                  |
|-----------|-------------------|------------------|
|           |                   | N CI             |
|           | S CF <sub>3</sub> |                  |
| <i>\$</i> |                   |                  |
| -CI       | -ST)_F            |                  |
|           |                   | ~ S              |
|           |                   | → S CocF,        |
|           | CH,               | H <sub>3</sub> C |
|           |                   |                  |

|  | H <sub>2</sub> C | H,C F. CL OCH, |
|--|------------------|----------------|
|--|------------------|----------------|

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

 $R^2$ 

für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit  $R_a$ - $R_f$  von Z oder zu  $R_1$  eine Brücke mit bis zu

10

3 Ringgliedern bildet.

 $R^3$ 

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls einoder mehrfach mit Halogen C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes

15

20

monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder monozyklisches oder bizyklisches Heteroaryl

steht,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen oder unsubstituiertes oder

gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit

Halogen substituiertes C<sub>1.6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1.6</sub>-

Alkyl stehen.

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe

25

bilden,

R8, R9 und R10

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

C<sub>1-8</sub>-Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und
 in der

5 A

für die Gruppe =NR2 steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel oder zwei

Wasserstoffatome steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-

oder die Gruppe

10

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

15

m, n und o

für 0 - 3 stehen,

q

für 1 - 6 steht,

Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf

unabhängig voneinander für Wasserstoff der

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

Χ

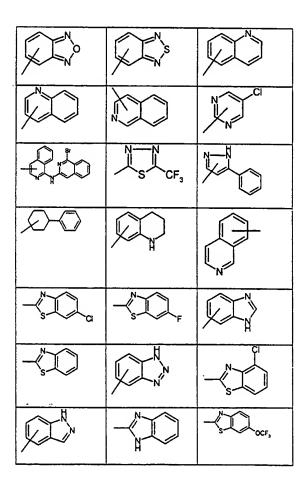
für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Y R<sup>1</sup>

5

10

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht, für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl, oder für ein oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe



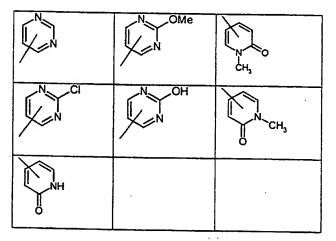
| CH3              | H <sub>3</sub> C                                     |
|------------------|--|
| Ø                |  |
| H <sub>3</sub> C | H <sub>s</sub> C C C C C C C C C C C C C C C C C C C |

 $\mathbb{R}^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder durch Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



15 R⁵ und R6

steht, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen, R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff

stehen,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff steht,

5 R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,

10 in der

A für die Gruppe =NR² steht,

W für Sauerstoff steht,

Z für die Gruppe = $NR^{10}$ , =N-,

-N( $R^{10}$ )-( $CH_2$ ) $_q$ - oder die Gruppe

15

steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

5

für 1 - 6 steht,

 $R_{\rm a},\,R_{\rm b},\,R_{\rm c},\,R_{\rm d},\,R_{\rm e},\,R_{\rm f}$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X

q

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

Υ

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

R¹

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

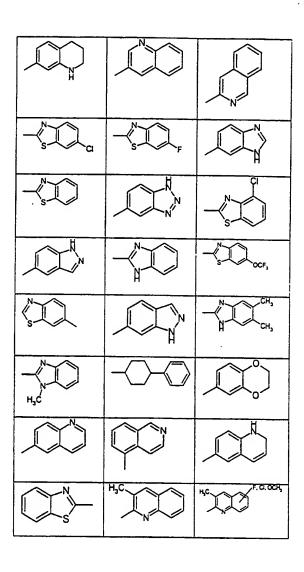
Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe

20

10

15



 $\mathbb{R}^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für
die Gruppe

steht,

5 R⁵ und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁴und R7

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

10 R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

15 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Α

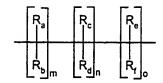
für die Gruppe =NR2 steht,

W

für Schwefel steht,

Z

für die Gruppe =NR $^{10}$ , =N-, -N(R $^{10}$ )-(CH $_2$ ) $_q$ - oder die Gruppe



5

10

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o für 0-3 stehen, q für 1-6 steht,

 $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

X für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,

Y für die Gruppe -CH₂- steht,

15 R<sup>1</sup> für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

|  | N S     |        |
|--|---------|--------|
|  |         |        |
| N CI                                   |         |        |
| S CF <sub>3</sub>                      |         | -0-0   |
|  |         |        |
| -\s\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\ | -\sum_F |        |
| ~s                                     |         |        |
|  |         | N OCF, |
| SI)                                    |         | N CH,  |

H<sub>3</sub>C

N

H<sub>3</sub>C

5

 $R^2$ 

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

|                 | N OMe  |      |
|-----------------|--|------|
| CH <sub>3</sub> | N CI   | NOH  |
| N CI            | NOME   | N OH |
| CH <sub>3</sub> | $-\left\langle \sum_{j=0}^{\underline{z}} \right\rangle$ |      |

steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

 $R^{10}$ 

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

10 sowie deren Isomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

15

5

für die Gruppe =NR2 steht.

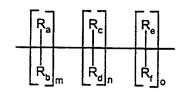
A W

für zwei Wasserstoffatome steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,

-N( $R^{10}$ )-( $CH_2$ ) $_q$ - oder die Gruppe



20

steht, oder A, Z und R¹ gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

für 0 - 3 stehen,

5

q

für 1 - 6 steht,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder

Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

Χ

für die Gruppe =NR9 oder =N- steht,

. . .

Y

für die Gruppe -CH2- steht,

R¹

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphtyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe

15

10

|                   | Y                 |             |
|-------------------|-------------------|-------------|
|                   |                   |             |
| -\s\_ci           | -SID <sub>F</sub> |             |
|                   |                   | ~ S         |
|                   |                   | -STO-OCF,   |
|                   |                   | CH,         |
| # <sub>4</sub>    |                   |             |
|                   |                   |             |
| CT <sub>s</sub> - | H <sub>3</sub> C  | H,C C, OCH, |

R²

 $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes
Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der
=NR² Gruppe in der Bedeutung von A stehen,
für Wasserstoff oder Methyl steht,
für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit
Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy
substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

steht,

R⁴ und R7

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

5

10

Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl

stehen,

R⁵und R6

unabhängig voneinander für Wasserstoff und

Halogen stehen,

 $R^9$ 

für Wasserstoff steht.

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den
 Ansprüchen 1 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie

Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

- 8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.
- Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von Tumoren,
  Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma,
   Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie,
  Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,
  diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische
  mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
  Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
  mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen
  des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen
  nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem
  Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von
  Gefäßen wie z. B. Stents.

25

10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 und 8 mit geeigneten Formulierungs und Trägerstoffen.

Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1
 bis 6, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

5

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in die Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

10

13. Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V

$$R^{5}$$
 $R^{6}$ 
 $R^{7}$ 
 $R^{3}$ 

٧,

- in der R³ R², X, Y und W die in der allgemeinen Formel I
  beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe =NR²
  oder Sauerstoff steht und Z und R¹ gemeinsam eine an X gebundene
  =C=O Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als
  Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen
  Verbindungen der allgemeinen Formel I.
  - - 14. Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der

A und W

für Sauerstoff stehen,

25 Z und R<sup>1</sup>

gemeinsam eine an X gebundene =C=O

Gruppe bilden,

10

15

| X                    | für die Gruppe =NR <sup>9</sup> oder =N- steht, |
|----------------------|---|
| Y                    | für die Gruppe -CH₂- steht,                     |
| R³                   | für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl    |
|                      | oder Methoxy substituiertes Phenyl oder         |
|                      | 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,               |
| R⁵ und R⁴            | für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy       |
|                      | oder Trifluormethyl stehen,                     |
| R⁴und R <sup>7</sup> | für Wasserstoff stehen,                         |
| R <sup>9</sup>       | für Wasserstoff steht,                          |

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Verbindungen der allgemeinen Formel V, gemäß den Absprüchen 13 15. und 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofribroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, 20 diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen 25 nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

#### WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Būro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 417/12, 401/14, 405/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 265/26, A61K 31/4409, 31/166, A61P 17/00, 35/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/27819

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

18. Mai 2000 (18.05.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/08478

A3

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. November 1999 (09.11.99)

(30) Prioritätsdaten:

9824579.8 199 10 396.8

10. November 1998 (10.11.98) GB 3. März 1999 (03.03.99) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGE-SELLSCHAFT [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUTH, Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN, Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47, D-14169 Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumatthöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegels-

[NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse 4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH]; Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano [IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttenz (CH). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a. D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael

- (74) Anwalt: MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin
- (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-17. August 2000 (17.08.00)
- (54) Title: ANTRHRANILIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS
- (54) Bezeichnung: ANTHRANILSÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
- (57) Abstract

The invention relates to anthranilic acid amides and the use thereof as medicaments for the treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, in addition to intermediate products in the production of anthranilic acid amides.

(57) Zusammenfassung

Es werden Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide beschrieben.

bourg, F-68800 Thann (FR). WOOD, Jeanette, Marjorie [DE/DE]; Birkenallee 12, D-13158 Berlin (DE).

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AL | Albanien                     | ES | Spanien                     | LS | Lesotho                     | SI       | Slowenien                      |
|----|------------------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------|----------|--------------------------------|
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                    | LT | Litauen                     | SK       | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                  | LU | Luxemburg                   | SN       | Senegal                        |
| ΑU | Australien                   | GA | Gabun                       | LV | Lettland                    | SZ       | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich      | MC | Monaco                      | TD       | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                    | MD | Republik Moldau             | TG       | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                       | MG | Madagaskar                  | TJ       | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                      | MK | Die ehemalige jugoslawische | TM       | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                |    | Republik Mazedonien         | TR       | Turkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungam                       | ML | Mali                        | TT       |                                |
| BJ | Benin                        | ΙE | Irland                      | MN | Mongolei                    | UA       | Trinidad und Tobago<br>Ukraine |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                      | MR | Mauretanien                 | UG       |                                |
| BY | Belarus                      | IS | Island                      | MW | Malawi                      | US       | Uganda                         |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                     | MX | Mexiko                      | US       | Vereinigte Staaten von         |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                       | NE | Niger                       | 1177     | Amerika                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                       | NL | Niederlande                 | UZ<br>VN | Usbekistan                     |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                 | NO | Norwegen                    |          | Vietnam                        |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik | NZ | Neuseeland                  | YU       | Jugoslawien                    |
| CM | Kamerun                      |    | Korea                       | PL | Polen                       | zw       | Zimbabwe                       |
| CN | China                        | KR | Republik Korea              | PT | Portugal                    |          |                                |
| CU | Kuba                         | KZ | Kasachstan                  | RO | Rumānien                    |          |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LC | St. Lucia                   | RU | Russische Föderation        |          |                                |
| DE | Deutschland                  | LI | Liechtenstein               | SD | Sudan                       |          |                                |
| DK | Dänemark                     | LK | Sri Lanka                   | SE | Schweden                    |          |                                |
| EE | Estland                      | LR | Liberia                     | SG | Singapur                    |          |                                |
|    |                              |    |                             |    |                             |          |                                |

In. ational Application No PCT/EP 99/08478

| A. CLASS   | C07D417/12 C07D401/14 C07D405,<br>C07D417/12 C07D401/14 C07D405,  |                                    |                                  |  |  |  |  |
|--|---|------------------------------------|----------------------------------|--|--|--|--|
|  | C07D265/26 A61K31/4409 A61K31/  |                                    | A61P35/00                        |  |  |  |  |
| According t  | o International Patent Classification (IPC) or to both national classific   | •                                  |                                  |  |  |  |  |
|  | SEARCHED  |                                    |                                  |  |  |  |  |
| Minimum do<br>IPC 7  | ocumentation searched (classification system followed by classification CO7D CO7C A61K A61P   | on symbols)                        |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| Documenta  | tion searched other than minimum documentation to the extent that s   | such documents are included in the | ne fields searched               |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| Electronic d   | ata base consulted during the international search (name of data ba   | se and, where practical, search to | erms used)                       |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| C. DOCUM   | ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |                                    |                                  |  |  |  |  |
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the rel  | evant passages                     | Relevant to claim No.            |  |  |  |  |
|  |   | <del></del>                        |                                  |  |  |  |  |
| Α  | US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE  | ET AL)                             | 1,8                              |  |  |  |  |
|  | 5 November 1968 (1968-11-05)  |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  | cited in the application the whole document   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| χ  | DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMIC   | ) CO)                              | 1,8                              |  |  |  |  |
|  | 30 August 1984 (1984-08-30)   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  | claim 1; example 100  |                                    |                                  |  |  |  |  |
| Α  | EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SA   | NTE)                               | 1.0                              |  |  |  |  |
| ,  | 6 October 1993 (1993-10-06)   | MIL)                               | 1,8                              |  |  |  |  |
|  | cited in the application  |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  | the whole document  |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   | -/                                 |                                  |  |  |  |  |
|  |   | -/                                 |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| <u> </u>   | ner documents are listed in the continuation of box C.  | χ Patent family members            | are listed in annex.             |  |  |  |  |
| 3 Special ca   | tegories of cited documents:  | "T" later document published after | er the international filing date |  |  |  |  |
| "A" docume   | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the |                                    |                                  |  |  |  |  |
| E' earlier document but published on or after the international  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| Cannot be considered novel or cannot be considered to considered which may throw doubts on priority claim(s) or involve an invantue sten when the decurrent is taken alone.                      |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason, its specified "Y" document of particular relevance; the claimed invention                          |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or document is combined with one or more other such docu-  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| P* document published prior to the international iting date but in the art.  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family  Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
| 1  | 7 April 2000  | 08/05/2000                         |                                  |  |  |  |  |
| Name and mailing address of the ISA Authorized officer   |   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  | European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL ~ 2280 HV Rijswijk   |                                    |                                  |  |  |  |  |
|  | Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  | Rosma P                            |                                  |  |  |  |  |

1

In attonal Application No PCT/EP 99/08478

|            | ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |                      |  |  |  |  |  |  |
|------------|--|----------------------|--|--|--|--|--|--|
| Category ' | Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to daim No. |  |  |  |  |  |  |
| X          | DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" retrieved from STN Database accession no. 110:165551h XP002135868 see CAS RN 67116-39-6 & ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32, | 13                   |  |  |  |  |  |  |
| X          | PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new 1H,3H-quinazoline-2,4-diones" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., vol. 5-6, no. 2, 1975, pages 1331-1338, XP002135865 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 tables III,1E  | 13                   |  |  |  |  |  |  |
| X          | HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted 2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 12, no. 3, 1975, pages 565-572, XP002135866 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X see compounds 65-88      | 13,14                |  |  |  |  |  |  |
| x          | DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH) 18 May 1978 (1978-05-18) claims 1,9; example 2  | 14,15                |  |  |  |  |  |  |
| x          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3, 19 July 1976 (1976-07-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 21433p, NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline compounds" page 701; XP002135867 abstract & JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 19 December 1975 (1975-12-19)  | 13                   |  |  |  |  |  |  |
|            |  |                      |  |  |  |  |  |  |

International application No.
PCT/EP 99/08478

| Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)  |              |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|
| This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:   |              |  |  |  |  |  |  |  |
| 1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:   |              |  |  |  |  |  |  |  |
| 2. X Claims Nos.:  because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirement an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  SEE ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210 | ents to such |  |  |  |  |  |  |  |
| 3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of F   | tule 6.4(a). |  |  |  |  |  |  |  |
| Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)  |              |  |  |  |  |  |  |  |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  |              |  |  |  |  |  |  |  |
| As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report searchable claims.  | covers all   |  |  |  |  |  |  |  |
| 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invior of any additional fee.  | te payment   |  |  |  |  |  |  |  |
| 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international se covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:   | arch report  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:  | th report is |  |  |  |  |  |  |  |
| Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.  |              |  |  |  |  |  |  |  |

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

International application No. PCT/EP 99/08478

Continuation of box L2.

Claims Nos. 1-6 relate to a disproportionately large number of possible compounds of which only a small proportion are supported by the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason the search was directed at parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e. parts relating to the compounds as cited in the examples and compounds of general formula I wherein W represesents oxygen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

Form PCT/ISA/210.

Information on patent family members

ii. .ational Application No PCT/EP 99/08478

| Patent document cited in search report |          |    | Publication date |          |                        | Publication date |
|--|----------|----|------------------|----------|------------------------|------------------|
| US                                     | 3409668  | A  | 05-11-1968       | FR<br>GB | 1458953 A<br>1057667 A | 30-01-1967       |
| DE                                     | 3406416  | Α  | 30-08-1984       | AU       | 2507284 A              | 06-09-1984       |
|  |          |    |                  | DD       | 218890 A               | 20-02-1985       |
|  |          |    |                  | DK       | 77884 A                | 29-08-1984       |
|  |          |    |                  | EP       | 0117462 A              | 05-09-1984       |
|  |          |    |                  | GR       | 81797 A                | 12-12-1984       |
|  |          |    |                  | JP       | 59164779 A             | 17-09-1984       |
|  |          |    |                  | US       | 4568687 A              | 04-02-1986       |
|  |          |    |                  | ZA       | 8401447 A              | 31-10-1984       |
| EP                                     | 0564356  | Α  | 06-10-1993       | FR       | 2689508 A              | 08-10-1993       |
|  |          |    |                  | AU       | 3554693 A              | 07-10-1993       |
|  |          |    |                  | CA       | 2092852 A              | 02-10-1993       |
|  |          |    |                  | CN       | 1081438 A              | 02-02-1994       |
|  |          |    |                  | FI       | 931414 A <sup>.</sup>  | 02-10-1993       |
|  |          |    |                  | HU       | 64752 A                | 28-02-1994       |
|  |          |    |                  | JP       | 6263743 A              | 20-09-1994       |
|  |          |    |                  | MX       | 9301882 A              | 30-06-1994       |
|  |          |    |                  | NO       | 931186 A               | 04-10-1993       |
|  |          |    |                  | ZA       | 9302351 A              | 03-10-1994       |
| DE                                     | 2652144  | .A | 18-05-1978       | NONE     |                        |                  |
| JP                                     | 50157383 | Α  | 19-12-1975       | JP       | 1177841 C              | 30-11-1983       |
|  |          |    |                  | JP       | 57044672 B             | 22-09-1982       |

THIS PAGE BLANK (USPTO)